特力滅膜衣錠 TREZAV

(Lamivudine/Nevirapine/Zidovudine Tablets 150mg / 200mg / 300mg)

衛部藥輸字第 026167 號

警語：血液毒性、肌病變、乳酸中毒、B型肝炎惡化、危及生命的(包含致死性)肝毒性和皮膚反應。

本品並不預期使用於初始Nevirapine治療之病人，本品必須僅只提供給「曾接受Zidovudine +Lamivudine (標準劑量) + Nevirapine (200 mg 每日一次) 治療2週」並「已顯現對Nevirapine有足夠耐受性」的病人（請參閱：”適應症”和”劑量和投與”）。

Zidovudine是本品的成分之一，具有包括嗜中性白血球缺乏症和貧血等血液毒性，尤其是HIV-1 晚期病人更容易出現此類副作用（請參閱”警語和注意事項”）。
長期使用Zidovudine與有症狀的肌病變有關（請參閱”警語和注意事項”）。單獨或合併使用核苷酸類似物，包括Lamivudine、Zidovudine及其他抗反轉錄病毒藥物等，曾有乳酸中毒和伴有脂肪肝之肝腫大的報告，甚至死亡的案例。如果臨床或生化檢查發現疑似乳酸中毒或確認肝毒性發生，請停止治療（請參閱”警語和注意事項”）。

曾有報告指出，同時感染B型肝炎病毒(HBV)和HIV-1的病人，停用Lamivudine後(這是本品的成分之一)曾發生急性B型肝炎惡化的案例。同時感染HBV和HIV-1的病人，在停用Lamivudine/Zidovudine後至少數個月內，需密切監測及追蹤臨床症狀和血液檢查。必要時，可能需要抗B肝病毒藥物治療（請參閱” 警語和注意事項”）。

以Nevirapine治療的病人中，曾發生包括一些致死性案例在內的嚴重、危及生命的肝毒性報告，特別是在首18週治療時。在一些案例中，病人出現肝炎非特定前趨病徵或症狀，卻惡化為肝衰竭，而這些反應經常伴隨皮疹。在初始治療時，女性及有高CD4+細胞數之病人的風險增高；女性且CD4+>250 cells/mm3的病人有最高的風險(包括接受Nevirapine與其他抗反轉錄病毒藥物合併治療HIV-1感染的孕婦)。然而，與Nevirapine有關的肝毒性可能發生於男性及女性病人、所有CD4+細胞數病人和任何的治療期間的病人上。也曾有非HIV病人服用Nevirapine做為暴露後預防(PEP)而發生肝衰竭的報告。禁止使用Nevirapine做為職業性和非職業性的暴露後預防(PEP)（請參閱”禁忌”）。病人若有肝炎的病徵或症狀、或轉胺酶升高合併皮疹或其他全身症狀，必須停用Nevirapine，並立即尋求醫療評估（請參閱”警語和注意事項”）。

以Nevirapine治療的病人，曾發生包括致死案例在內的嚴重、危及生命的皮膚反應。這些反應包括：史帝芬強生症候群、毒性表皮壞死溶解症、和以紅疹、全身表現與器官功能障礙為特點的過敏反應。
當患者出現嚴重皮膚反應或過敏反應的病徵或症狀時，必須停用Nevirapine，並立即尋求醫療評估。若病人在治療的首18週出現皮疹，則必須立即檢驗轉胺酶數值。在14天的導入期中，每日劑量為Nevirapine 200mg，已顯示可降低皮疹的發生率，需嚴格遵守（見”警語和注意事項”）。
病人接受Nevirapine治療的首18週，必須加強監測以偵測潛在危及生命的肝毒性或皮膚反應。在治療的首6週更需額外警戒，這期間是這些事件發生的最高風險期。病人發生嚴重肝、皮膚或過敏反應後，不要再服用Nevirapine，在一些案例中，即使停止治療，肝損害依然持續惡化。

成分
每粒膜衣錠含有：
Lamivudine ……. 150 mg
Zidovudine ……. 300 mg
Nevirapine ……. 200 mg

賦形劑
Lactose monohydrate、Microcrystalline cellulose、Povidone K30、Colloidal silicon dioxide、Sodium starch glycolate、Magnesium stearate、Opadry Blue 03K50596.

說明
本藥品是3種常用於治療人類免疫缺乏病毒(HIV)感染藥物的組合。Zidovudine和Lamivudine都屬於抗反轉錄病毒藥物，分類上屬於核苷酸類似物。這兩種藥物都是透過終止DNA 鏈增長和抑制HIV的反轉錄酶(RT)而產生作用。
Nevirapine是一種非核苷酸反轉錄酶抑制劑(NNRTI)。它的作用是直接抑制反轉錄酶(RT)。

本藥品每錠含有Zidovudine、Lamivudine和Nevirapine每日常用處方的一半劑量。一般而言，所有這三種藥物都需要每天投與兩次，這讓一種固定劑量合併而成的配方成為可能。有了這種組合配方，病人更能遵守三種藥物的療程，進而提高服藥順從性。

藥理學
藥效學性質
Lamivudine：在細胞內，Lamivudine磷酸化變為活性5'-三磷酸代謝物-Lamivudine三磷酸鹽(3TC-TP)。3TC-TP主要作用模式是藉由DNA合成過程中結合核苷酸類似物後造成DNA鏈終結，進而抑制反轉錄轉酶(RT)，3TC-TP為哺乳動物DNA聚合酶α、β和γ的弱效抑制劑。

Zidovudine：在細胞內，Zidovudine磷酸化變為活性5'-三磷酸代謝物-Zidovudine三磷酸鹽(ZDV-TP)。ZDV-TP主要作用模式是藉由DNA合成過程中結合核苷酸類似物後造成DNA鏈終結，進而抑制反轉錄轉酶(RT)，ZDV-TP為細胞DNA聚合酶α和γ的弱效抑制劑，報告指出其會結合進入培養細胞DNA中。

Nevirapine：Nevirapine是一種HIV-1之非核苷酸反轉錄酶抑制劑(NNRTI)，Nevirapine直接與反轉錄酶(RT)結合，藉由破壞酵素催化部位，進而阻斷具RNA依賴性和DNA依賴性DNA聚合酶的活性。Nevirapine不會與DNA/RNA模板(template)或核苷酸三磷酸鹽競爭，亦不會抑制HIV-2反轉錄酶和真核生物的DNA聚合酶(如人類的DNA聚合酶α、β、γ或δ)。

藥物動力學
Lamivudine：空腹病人(fasting patients)所測的Lamivudine藥物動力學性質摘要於表1。隨著口服給與，Lamivudine被快速地吸收並廣泛地分佈；與血漿蛋白的結合率低；靜脈注射Lamivudine 時，近70%以原型排泄至尿液中，較少以代謝途徑排除。於人體中，僅知的代謝物為trans-sulfoxide 代謝物(口服12 小時後有近5%代謝物)。

Zidovudine：空腹病人(fasting patients)所測的Zidovudine藥物動力學性質摘要於表1。隨著口服給與，Zidovudine被快速地吸收並廣泛地分佈；與血漿蛋白的結合率低；Zidovudine主要藉由肝代謝排除，主要的代謝物是GZDV。GZDV的曲線下面積(AUC)約是Zidovudine曲線下面積的3倍以上。口服給與後，尿液回收Zidovudine和GZDV的量分別佔口服給藥劑量的14%和74%。且血漿中也已鑑別出次要代謝物3'-amino-3'-deoxythymidine (AMT)，其曲線下面積為Zidovudine 曲線下面積的5 分之1。

表 1：成人之 Lamivudine 和 Zidovudine 的藥物動力學參數*

變量	Lamivudine		Zidovudine	
口服生體可用率(%)	86±16	N=12	64±10	n=5
擬似分佈體積(L/kg)	1.3±0.4	N=20	1.6±0.6	N=8
血漿蛋白結合率(%)	<36		<38	
CSF：血漿濃度	0.12 [0.04 ~0.47]	n=38‡	0.60 [0.04 ~2.62]	N=39§
全身清除率(L/hr/kg)	0.33±0.06	N=20	1.6±0.6	n=6
腎清除率(L/hr/kg)	0.22±0.06	N=20	0.34±0.05	N=9
排除半衰期(hr)#	5 ~ 7		0.5 ~ 3	

*：除另有標注外，資料皆以平均值±標準差(SD)呈現
†：中位數 [範圍]
‡：兒童
§：成人
#：約略估計範圍

食物對*Lamivudine/Zidovudine* 吸收的影響
Lamivudine/Zidovudine可以與食物併服或分開服用：與食物併服的Lamivudine/Zidovudine，與食物併服所得之吸收程度(曲線下面積)與健康受試者空腹服用相似(n = 24)。
Nevirapine：
吸收和生體可用　：
健康受試者和感染HIV-1之成人口服Nevirapine後，Nevirapine容易被吸收(>90%)。12 位健康成人給與50 mg錠劑單一劑量後，絕對生體可用率為93±9%(平均值±標準差)，口服溶液為91±8%。給與200 mg單一劑量後，約4小時可達到最高血中濃度2 ± 0.4 μg/mL (7.5 μM)。重複給與時，每日劑量為200至400 mg範圍內，Nevirapine最高血中濃度呈線性增加。每日服用400 mg，達穩定狀態時，Nevirapine的血中低谷濃度為4.5 ± 1.9 μg/mL (17 ± 7 μM) (n=242)。

Nevirapine錠劑和懸浮液已顯示有相等的生體可用率，並於最高200 mg的劑量內可相互轉換。當男性、女性各12位共24位健康成人服用Nevirapine (200 mg)時，不論是併服高脂質早餐(857大卡、50g 脂質、53%的卡路里由脂質提供)或制酸劑，其Nevirapine吸收所得的曲線下面積(AUC)與空腹服用所觀測到的相似。在一個單獨HIV-1感染病人(n=6)的試驗中，Nevirapine於穩定狀態時的全身性暴露量(曲線下面積τ：AUCτ)並沒有被didanosine明顯地影響，而didanosine是含有一種鹼性緩衝劑的配方。
Nevirapine可以與食物、制酸劑或didanosine 併服或分開服用。

分佈

Nevirapine具高度親脂性，在生理酸鹼濃度下不會解離。健康成人於靜脈注射給與Nevirapine後，其分佈體積(Vdss)為1.21 ± 0.09 L/kg，顯示Nevirapine在人體內廣泛地分佈。Nevirapine易通過胎盤，也可分泌至乳汁中。在血中濃度範圍為1-10μg/mL時，約有60%的Nevirapine與血漿蛋白結合。Nevirapine在人體腦脊髓的濃度是血漿濃度之45%(± 5%) (n=6)，此比例約與未和血漿蛋白結合的藥物比例相同。

代謝/排除
在體內試驗與體外的肝臟微粒體試驗已證實，Nevirapine大部分經由細胞色素P450(cytochrome P450, CYP)氧化代謝成數種羥基化(hydroxylated)物。人體肝臟微粒體的體外試驗指出，Nevirapine的氧化代謝主要是經由細胞色素P450同功酶(isozymes)的CYP 3A和CYP 2B6家族進行反應，而其他同功酶也可能扮演著次要角色。在一個有8位男性健康受試者的質量平衡/分泌試驗(mass balance/excretion study)中，每天給與兩次的Nevirapine 200 mg，達穩定狀態後，再給與單次劑量的碳14 Nevirapine (14C-Nevirapine) 50 mg，大約有91.4 ± 10.5%的放射線標誌藥物被回收，結果呈現出尿液為主要的排除途徑(81.3 ± 11.1%)，而糞便僅占10.1 ± 1.5%。
尿液中的放射線標誌藥物有超過80%為羥基化代謝的醛糖酸共軛化合物(glucuronide conjugates，或譯葡萄糖醛酸共軛化合物)。人體內，Nevirapine的生物轉化及排除，主要是經由細胞色素P450代謝、再經醛糖酸共軛化合後，最後以醛糖酸代謝物分泌至尿液中排除。尿液裡的放射線藥物(低於總劑量的3%)，僅有很小的比率(<5%)是原型藥物，因此，在原型藥物的排除中，腎臟分泌僅扮演著較小的角色。

Nevirapine是一個肝細胞色素P450 (CYP)代謝酶3A和2B6的誘導劑，由紅黴素呼吸測試和尿中代謝物顯示，Nevirapine會誘導CYP 3A和CYP 2B6達近20-25%。
每日服用Nevirapine 200~400 mg的單一劑量，持續治療2-4週，Nevirapine會自體誘導CYP 3A和CYP 2B6，並導致Nevirapine的口服清除率增加1.5-2倍。自體誘導也會導致Nevirapine血漿末相半衰期減短；若每日投與200-400 mg，多次給與後，半衰期約從45小時(單一劑量)降至25-30小時。

適應症
治療愛滋病毒HIV-1感染，用於已在接受Lamivudine, Zidovudine,及Nevirapine各單方相同劑量合併治療且可耐受的成人病患。
說明：
若病人已穩定地處於每日服用兩次Nevirapine 200 mg的維持療程中，並已顯示對Nevirapine有適當的耐受性，則本品適用於治療這些HIV感染病人。
使用Nevirapine治療HIV-1感染的額外重要訊息如下:
- 基於在 有/無 對照組的試驗中，都有觀察到嚴重且危及生命的肝毒性出現，所以，除非其利益大於風險，否則「CD4+細胞數大於250 cells/mm3的成年女性」或「CD4+細胞數大於400 cells/mm3的成年男性」請不要開始服用本藥品 (請參閱”警語和注意事項”)。
- 以每天服用Nevirapine 200 mg做為導入期的劑量，已證實能降低皮疹的發生頻率(請參閱”警語和注意事項”及”劑量及投與”)。
- 如果皮疹在14天導入期後持續存在，請不要將劑量增至每天兩次，每次200 mg。每天一次200 mg劑量的療程不要持續超過28天，若超過則需考慮替代的治療。

劑量及投與
成人
- 每日兩次，每次一粒。

本藥品不可給與初始接受Nevirapine 治療的病人，這是因為Nevirapine 的初始導入劑量建議每日一次200 mg，為期兩週，並併用標準劑量的Lamivudine+Zidovudine 每日兩次。之後如無任何過敏反應（如：皮疹、肝功能異常），即可增加劑量至維持劑量，實行每日兩次、每次一粒。（請參閱”警語和注意事項”）

病人的監測
在Nevirapine治療之基準線及首18週治療期間，必須加強包括肝功能檢測在內的各項臨床和實驗室檢查監測。這期間適當的監測頻率尚未建立，一些專家建議臨床和生化監測要多於一個月一次，尤其需包含基準線、增加劑量之前和劑量增加後第2 週的肝功能檢查。在首18週之後，於接受Nevirapine治療時都需監測臨床和生化值（請參閱”警語和注意事項”）。在一些案例中，即使停止治療，肝損害依然持續惡化。

劑量調整
因為本藥品是一種固定劑量的組合藥物，不可處方於需要調整劑量的病人，如腎功能不全 (肌酸酐清除率(creatinine clearance)<50毫升/分鐘)、肝功能不全、或曾經歷過有劑量限制性不良反應的病人。

病人若出現嚴重皮疹、或皮疹伴有全身症狀（請參閱”警語和注意事項”）時，應停用本藥品。在每日投與200 mg的14天導入期，若患者出現輕至中度皮疹，在皮疹消失前，不可提高Nevirapine的劑量、或開始給與本藥品治療（請參閱”警語和注意事項”）。如果皮疹在14天導入期後持續存在，不要將本藥品增加至每天兩次。每天一次本藥品的療程不要持續超過28天，若超過則需考慮替代的治療。

如果臨床(症狀性)肝不良事件發生，必須永久停用Nevirapine，即使恢復後，也不能再使用（請參閱”警語和注意事項”）。

病人若中斷服用Nevirapine 超過7日，需從建議劑量重新開始；在首14 天(導入期)，每天服用一錠200 mg Nevirapine錠劑，並併用Lamivudine + Zidovudine；如果沒有任何過敏反應的徵兆，可開始每天兩次服用本藥品。

禁忌症
在臨床上，曾對本藥品中任一種成分有顯著過敏反應(如過敏性反應、史帝芬強生症候群)的病人，禁用本藥品。
-本藥品禁用於肝功能不全病人（請參閱”警語和注意事項”）。
-本藥品禁用於腎功能不全病人（請參閱”警語和注項”）。
-本藥品亦禁用於初始接受Nevirapine治療之病人。因這些病人需從每日Nevirapine 200 mg的導入期劑量開始，而本藥品配方中卻含有Nevirapine 200mg的維持劑量，每日二次（請參閱”適應症”）。
Nevirapine禁用於職業性和非職業性的暴露後預防(PEP) 療程（請參閱”警語和注意事項”）。

警語和注意事項
藥物交互作用
Lamivudine 和Zidovudine

抗反轉錄病毒藥物
Lamivudine
***Zalcitabine*：Lamivudine和Zalcitabine可能會互相抑制在細胞內的磷酸化，所以，不建議Lamivudine / Zidovudine與 Zalcitabine合併使用。**
Zidovudine
***Stavudine*：因為體外試驗已顯示Stavudine與Zidovudine有拮抗關係，所以Lamivudine / Zidovudine應避免併用Stavudine。**
核苷酸類似物影響DNA複製
一些核苷酸類似物會影響DNA的複製，如Ribavirin在體外會拮抗Zidovudine對抗HIV-1的抗病毒活性。應避免併用這類藥物。
Phenytoin
Zidovudine：曾有報告指出，某些接受Zidovudine的病患會降低Phenytoin的血中濃度，但有一位病患卻呈現濃度增加的現象。此觀察結果顯示對於同時服用Zidovidine和Phenytoin的病患，應小心監測。
Doxorubicin
***Zidovudine*：因為體外試驗已顯示Doxorubicin與Zidovudine有拮抗關係，所以Lamivudine / Zidovudine應避免併用Doxorubicin。**
血液/骨髓抑制/細胞毒性藥物*Zidovudine*：同時給與Ganciclovir、Interferon alfa、Ribavirin 和其他骨髓抑制或細胞毒性藥物可能會增加Zidovudine的血液毒性。

以 *Interferon* 為基礎和以 *Ribavirin* 為基礎的療程
***Lamivudine*：在合併感染HIV-1/HCV的病人又同時給與Ribavirin和Lamivudine時，雖然沒有看到任何藥物動力學和藥效動力學的交互作用證據(如：喪失HIV-1/HCV 病毒抑制力)，但合併感染HIV-1/HCV的病人接受抗反轉錄病毒藥物治療HIV-1，且併用Interferon alfa +/- Ribavirin時，曾發生肝代償機能減退(部分死亡)的案例（請參閱”警語和注意事項”）。**
Trimethoprim/Sulphamethoxazole (TMP/SMX)
***Lamivudine*：給予Trimethoprim/Sulfamethoxazole 160/800毫克，會因其中之trimethoprim而使lamivudine暴露量增加40%。但是除非患者具有腎臟功能不全，否則不需要調整Lamivudine之劑量。Lamivudine對trimethoprim或sulphamethoxazole的藥物動力學沒有影響。同時投予lamivudine及較高劑量之co-trimoxazole 對治療肺囊蟲肺炎及毒漿體原蟲病(toxoplasmosis)之影響尚未研究。**
Nevirapine
Nevirapine主要經由肝臟細胞色素P450同功酶3A4和2B6代謝，也已知是這些酶的誘導劑。若藥物是經由這些酵素系統代謝，當併用Nevirapine時，可能會造成這些藥物的血中濃度低於預期濃度。
依據藥物交互作用所建立之可能需調整劑量的臨床意見列於表2。除非另有指示，否則此資料是依據HIV-1血清陽性受試者的藥物交互作用試驗的結果所建立。

除了已建立的藥物交互作用之外，Nevirapine和其他經由細胞色素P450系統所代謝的藥物間，也可能有潛在的藥物動力學交互作用。這些潛在的藥物交互作用也列於表3。雖然列於表3的某些類藥物尚未於HIV-1血清陽性受試者執行藥物交互作用試驗，但當併用這些藥物時，可能會需要額外的臨床監測。

在體外試驗，Nevirapine和抗血栓藥物Warfarin間的交互作用複雜，依據結果，當合併給與這些藥物時，Warfarin血漿濃度可能會改變，進而可能增加凝血時間。當Warfarin併用Nevirapine，需密切監測抗凝血效能。
表2：已建立的藥物交互作用：請小心使用，依據藥物交互作用研究之結果可能需要改變用法、用量

藥物名	對 Nevirapine 或併用藥物的血中濃度影響	臨床建議
Atazanavir/Ritonavir	↓ Atazanavir ↑ Nevirapine	不要併用 Nevirapine 和 Atazanavir，因為 Nevirapine 會大幅地降低 Atazanavir 的暴露量
Clarithromycin	↓ Clarithromycin ↑ 14-OH Clarithromycin	Nevirapine 會顯著地降低 Clarithromycin 的暴露量；然而，14-OH 代謝物的濃度增加。因為 Clarithromycin 活性代謝物對抗 Mycobacterium aviumintracellulare complex 的活性已降低，所以總體對抗此病原體的活性可能改變。需考慮改用 Clarithromycin 的替代藥物，如 Azithromycin。此外，應密切監視肝功能是否異常。
Efavirenz	↓ Efavirenz	併服此藥，目前還沒有兼顧安全和療效的適當劑量。 （請參閱”警語和注意事項”）
Ethinyl estradiol 和 Norethindrone	↓ Ethinyl estradiol ↓ Norethindrone	因為 Nevirapine 可能會降低口服避孕藥或其他能控制生育的荷爾蒙的血中濃度，所以服用 Nevirapine 的婦女，不要使用這些藥物當做是唯一的避孕法。建議使用替代方法或增加額外的避孕方法。
Fluconazole	↑ ↑ Nevirapine	因為會增加暴露於 Nevirapine 的風險，在併用時需小心使用；病人也必須密切地監測與 Nevirapine 有關的不良反應。
Fosamprenavir	↓ Amprenavir ↑ Nevirapine	若 Fosamprenavir 未與 Ritonavir 合用，則 Nevirapine 不應和 Fosamprenavir 併用。
Fosamprenavir /Ritonavir	↓ Amprenavir ↑ Nevirapine	當 Nevirapine 併用每日兩次的 700 / 100 mg Fosamprenavir / Ritonavir 時，不需要調整劑量。
Indinavir	↓ Indinavir	此合併治療的適當劑量尚未建立，但可能需要增加 Indinavir 的劑量。
Ketoconazole	↓ Ketoconazole	Nevirapine 和 Ketoconazole 不要同時給與，因為會降低 Ketoconazole 的血中濃度，進而可能降低此藥的療效。
Lopinavir/Ritonavir	↓ Lopinavir	雖然此觀察的臨床關聯尚未被完整的建立，當和 Nevirapine 併用時，建議 Iopinavir/ritonavir 的劑量增至 533/133mg (4 顆膠囊)，每天二次，與食物併服。 在小兒病人，當和 Nevirapine 併用時，應考慮將 Iopinavir/ritonavir 的劑量增至 300/75mg/m2，每天二次，與食物併服，疑似對 Iopinavir/ritonavir 之感受性降低的病人尤應如此。
Methadone	↓ Methadone	Methadone 的血中濃度會降低；可能需要增加劑量以預防鴉片的戒斷症狀。 服用 Methadone 的病人開始以 Nevirapine 治療時，必須監測戒斷症狀，並據此來調整 Methadone 的劑量。
Nelfinavir	↓ Nelfinavir M8 Metabolite ↓ Nelfinavir Cmin	Nelfinavir 併用 Nevirapine 時，兼顧安全和療效的適當劑量尚未建立。
Rifabutin	↑ Rifabutin	Rifabutin 和其代謝物的血中濃度會中度增加。由於個人間增幅的差異性大，有些病人 rifabutin 的暴露量可能大幅增加，因而處於較高的 rifabutin 毒性風險。所以，併用時需小心注意。
Rifampin	↓ Nevirapine	因為 Nevirapine 的血中濃度會降低而可能會使療效降低，所以不要併用 Nevirapine 和 Rifampin。 當醫師須為合併感染肺結核的病人，採用含 Nevirapine 的療程時，可能需要以 Rifabutin 來替代 Rifampin。
Saquinavir/Ritonavir	Nevirapine 和 Saquinavir/Ritonavir 之間的交互作用尚未被評估。	併用 Nevirapine 和 Saquinavir/Ritonavir 時，兼顧安全和療效的適當劑量尚未建立。

表3：潛在可能的藥物交互作用：

併用 Nevirapine 時，血中濃度可能會降低的藥物	
藥物種類	範例
抗心律不整藥物	Amiodarone、Disopyramide、
抗癲癇藥物	Carbamazepine、Clonazepam、
抗黴菌藥物	Itraconazole 因為 Itraconazole 的血中濃度可能會降低，所以不要併用 Nevirapine 和 Itraconazole。
鈣離子阻斷劑	Diltiazem、Nifedipine、Verapamil
腫瘤化學治療藥物	Cyclophosphamide
麥角生物鹼	Ergotamine
免疫抑制劑	Cyclosporin、Tacrolimus、Sirolimus
(促)腸道蠕動藥物	Cisapride
鴉片致效劑	Fentanyl
併用 Nevirapine 時，血中濃度可能會增加的藥物範例	
抗血栓藥物	Warfarin 可能會影響抗凝血的效果，建議監測抗凝 血藥物的血中濃度。

不建議Nevirapine和聖約翰草(*Hypericum perforatum*)或含聖約翰草的產品合併使用。聖約翰草併用非核苷酸反轉錄酶抑制劑(NNRTIs)(包括Nevirapine)，預期會顯著地降低NNRT的血中濃度，而造成不理想的Nevirapine血中濃度，甚至導致失去抗病毒的反應，並可能對Nevirapine 或整類NNRTIs 產生抗藥性。
不建議併用Nevirapine和Efavirenz，因為併用後會增加不良反應的機率，而且沒有改善療效。

Lamivudine和Zidovudine
血液毒性 / 骨髓抑制
Zidovudine是本藥品的成分之一，已顯示與包括嗜中性白血球缺乏症和貧血等血液毒性有關，尤其是HIV-1晚期病人更容易出現此類副作用。有骨髓抑制症狀的病人(指嗜中性白血球(granulocyte)數少於1000 cells/mm3或血紅素(Hb)少於9.5g/dl)，需小心使用本藥品(請參閱” 不良反應”)。
以本藥品治療的晚期HIV-1 病人，強烈建議頻繁地檢驗血球數目，其他感染HIV-1的病人則建議定期檢驗血球數目。如果出現貧血或嗜中性白血球缺乏症，可能需中止服藥。
肌病變
長期服用Zidovudine所造成的肌病變與肌炎與HIV-1疾病所造成的肌病變和肌炎，在病理上的改變相似，因此，肌病變與肌炎可能也會發生於服用本品錠劑的病人上。
乳酸中毒/伴有脂肪肝的肝腫大
單獨或合併使用核苷酸類似物，包括Lamivudine、Zidovudine及其他抗反轉錄病毒藥物等，曾報告有乳酸中毒以及伴有脂肪肝之肝腫大，甚至死亡的案例。此類案例以女性佔多數。肥胖和長期暴露於核苷酸類藥物可能是危險因子。當任何已知有肝病風險因子的病人服用Zidovudine和LamivudIne時，皆要特別小心注意，然而，也曾有病人無已知的風險因子卻發生副作用的案例報告。如果任何病人的臨床或生化檢驗發現疑似乳酸中毒或確認肝毒性發生(包括肝腫大和脂肪肝，甚至可能沒有顯著的轉胺酶升高)，需停止治療。

同時感染HIV-1/HBV之病人
停藥後肝炎惡化
在一些非感染HIV-1的病人服用Lamivudine治療慢性B型肝炎的臨床試驗中，停用Lamivudine後，曾發生有臨床上和生化檢驗證據的肝炎惡化。主要是藉由血中ALT值升高和再次出現B型肝炎DNA偵測到這些惡化。雖然大部分的事件都自行緩解，但也曾有些死亡的案例報告。而在上市後，同時感染HIV-1/HBV的病人，改變療程由含Lamivudine的HIV-1治療療程更改為不含Lamivudine的HIV-1治療療程後，也曾有過相似事件的報告。與停用Lamivudine治療的相關原因不明，但至少在停止治療後的數個月內，病人需密切監測追蹤臨床上或檢驗上的異常。目前還缺乏證據以決定在停藥後肝炎惡化時，是否再重新開始服用Lamivudine。

含有*Lamivudine*藥品間的重要差異
與Lamivudine治療B型肝炎之錠劑相比，本藥品錠劑含有較高劑量的相同活性成分(Lamivudine)。Lamivudine治療B型肝炎之錠劑是發展來治療慢性B型肝炎的錠

劑，而在治療同時感染HIV-1/HBV病人的慢性B型肝炎時，其安全性和療效則尚未建立。

出現具*Lamivudine*抗藥性的*B*型肝炎病毒
在非HIV-1感染的病人以Lamivudine治療慢性B型肝炎時，曾檢測出具有Lamivudine抗藥性的B型肝炎病毒，且會降低治療的反應。B型肝炎病毒發生具有Lamivudine抗藥性的突變，這也曾被報告於同時感染HIV-1/HBV的病人服用含有Lamivudine抗反轉錄病毒的藥物療程之中。

與其他產品併用：含有Lamivudine - Zidovudine 和/或 Emtricitabine的產品
本藥品請不要與其他含有Lamivudine或Emtricitabine的產品併用。

與以Interferon為基礎或以Ribavirin為基礎的療程併用
體外試驗已顯示，Ribavirin可降低嘧啶(pyrimidine)核苷酸類似物的磷酸化，如Lamivudine 和 Zidovudine 等。在同時感染HIV-1/HCV的病人又同時給與Ribavirin和Lamivudine時，雖然沒有看到任何藥物動力學和藥效動力學的交互作用證據(如：喪失HIV-1/HCV病毒抑制力)，但同時感染HIV-1/HCV病人接受抗反轉錄藥物治療HIV-1，且併用Interferon alfa +/- Ribavirin時，曾發生肝代償機能減退(部分死亡)的案例。接受「Interferon alfa +/- Ribavirin」併用「Lamivudine/Zidovudine」時，需密切監測與治療有關的毒性，特別是肝代償機能減退、嗜中性白血球減少和貧血
等。必要時應停用Lamivudine/Zidovudine。觀察到臨床毒性的惡化，包括肝代償機能減退(如：Child- Pugh評分>6)亦需考慮降低劑量或停用Interferon alfa和/或Ribavirin（請參閱完整的Interferon和Ribavirin處方資訊）。

同時感染HIV -1/HCV而接受Ribavirin和Zidovudine治療的病人，曾有貧惡血化的報告。並不建議併用Ribavirin和Zidovudine。

胰臟炎
病人若有胰臟炎的病史或其他可能會發展成胰臟炎的顯著風險因子，需特別小心服用Lamivudine / Zidovudine，如果治療時發生意味胰臟炎的臨床病徵、症狀或檢驗異常，即需立即停藥(請參閱“不良反應”)

Nevirapine
與Nevirapine有關最嚴重的不良反應是 肝炎/肝衰竭、史帝芬強生症候群、毒性表皮壞死溶解症和過敏反應。肝炎/肝衰竭可能伴隨過敏反應的病徵，包括嚴重皮疹或皮疹伴隨下列症狀：發燒、不適、疲倦、肌肉或關節疼痛、起水泡、嘴破、結膜炎、臉部水腫、嗜伊紅血球過多(eosinophilia)、粒細胞減少(granulocytopenia)、
淋巴結病變或腎功能不良。

使用Nevirapine治療時，首18週是最關鍵的時期，這期間需加強監測病人狀況，以偵測可能危及生命的肝臟受損和皮膚反應。這期間適當的監測頻率尚未建立，一些專家建議臨床和生化監測要多於一個月一次，尤其是，需包含基準線、增加劑量之前和劑量增加後第2週的肝功能檢查。在首18週之後，於接受Nevirapine治療時都需監測臨床和生化值。此外，在14天的導入期中，每日服用Nevirapine 200 mg，已顯示可降低皮疹的發生率（請參閱”劑量和投與”）。

肝毒性和肝受損
接受Nevirapine治療的病人，曾有嚴重、危及生命、甚至死亡的肝毒性報告，包括猛爆性及膽汁阻塞性肝炎、肝壞死和肝衰竭等。在一些有對照組的臨床試驗中，接受Nevirapine病人不論嚴重程度的肝不良事件的發生率為4% (範圍0%~11.0%)，而對照組則為1.2%。

不論嚴重程度為何，有症狀的肝病在治療的首6週內最常出現。在18週內，Nevirapine組的風險依然比對照組高。然而，肝病可能發生在治療的任何時期，在某些案例，病人呈現的是非特定性的前趨病徵或症狀，如疲倦、不適、厭食、噁心、黃膽、肝有觸痛感(liver tenderness)或肝腫大，且血中轉胺酶不一定出現異常；有肝不良反應的病人，約有半數也觀察得到皮疹；一些有這些肝病的病人，也伴隨著有發燒和淚流感症狀；一些特別是有皮疹和其他症狀的病人，曾惡化至肝衰竭，並伴隨著轉胺酶升高、有/無高膽紅素血症、肝性腦病變、部分凝血酶時間延長、或嗜伊紅血球增多。一些使用Nevirapine出現皮膚和/或肝臟反應的病人，也曾觀察到有橫紋肌溶解症的發生。有肝炎病徵或症狀的病人，建議必須立即停用Nevirapine，並立即尋求醫療評估，且評估必須包括肝酵素檢查。

如果病人有疑似肝炎和/或過敏反應的病徵或症狀，必須立即檢測轉胺酶。在治療首18週有發生皮疹的所有病人，也必須立即檢測轉胺酶濃度。醫師和病人都必須警戒呈現肝炎的病徵或症狀，如疲倦、不適、厭食、噁心、黃膽、膽紅素尿、灰白色糞便、肝有觸痛感或肝腫大等。而即使轉胺酶數值起初正常，或是有其他可能的診斷，在這些情況中，都必須考慮診斷為肝毒性。

如果臨床上有肝炎或轉胺酶升高並伴隨著皮疹或其他全身性症狀發生，本藥品錠劑必須永久地停用，即使恢復後也不再使用。在部分案例，即使停止治療，肝受損依然持續惡化。

有最大肝病風險因子的病人是CD4數值高的女性病人，甚至可能致命。一般而言，在治療的首6週期間，女性發生有症狀的肝病(常與皮疹有關)是男性的3倍(5.8% vs. 2.2%)，其中，在初始Nevirapine治療時CD4數值高的病人，其發生有症狀肝病的風險較高。在一個回顧性的檢閱中，CD4>250 cells/mm³的女性，其發生有症狀肝病不良反應的風險是CD4<250 cells/mm³女性的12倍高(11.0% vs. 0.9%)。男性風險增加是在CD4>400 cells/mm³時(與CD4<400 cells/mm³相比為：6.3% vs. 1.2%)。然而，有症狀肝病的不良反應在所有CD4數值中都曾被報告過，所以，不論性別、CD4數值或抗反轉錄藥物治療病史，所有病人都必須監測肝毒性。同時感染B或C型肝炎 和/或初始接受Nevirapine治療肝功能檢查數值升高之病人，有症狀肝病(在開始Nevirapine治療6週或之後)，和無症狀但AST或ALT升高的風險較高。

此外，也曾有非HIV感染的病人服用多次劑量的Nevirapine做為暴露後預防(PEP)(非核准使用)而發生嚴重肝毒性(包括一例肝衰竭而需移植的案例)的報告。禁止使用Nevirapine 做為職業性和非職業性的暴露後預防(PEP)（請參閱”禁忌”）。

在嚴重肝臟疾病的病人上，可以觀察到血中Nevirapine濃度升高和Nevirapine積蓄的狀況，所以Nevirapine禁用於中或重度肝功能不全 (Child- Pugh分級B和C)病人（請參閱”禁忌”和” 臨床藥理”）。

皮膚反應
以Nevirapine治療的病人，曾發生包括致死案例在內的嚴重、危及生命的皮膚反應，這些最常發生於治療的首6 週內。這些反應包括：史帝芬強生症候群、毒性表皮壞死溶解症、和以紅疹、全身表現與器官功能障礙(包括肝衰竭)為特點的過敏反應。一些曾發生與Nevirapine有關的皮膚 和/或 肝臟反應的病人，也曾觀察到有橫紋肌溶解症的發生。在首6週所報告的第3、4級皮疹，接受Nevirapine者為1.5%，相較於安慰劑受試者只有0.1%。

病人若有發展出嚴重皮膚反應或過敏反應的病徵或症狀(包括，但不限於嚴重皮疹或皮疹伴隨下列症狀：發燒、不適、疲倦、肌肉或關節疼痛、起水泡、嘴破、結膜炎、臉部水腫、和/或 肝炎、嗜伊紅血球過多(eosinophilia)、粒細胞減少(granulocytopenia)、淋巴結病變和腎功能不良)，需永久停用Nevirapine，並立即尋求醫療評估。若發生過敏反應、嚴重皮膚皮疹或皮疹伴隨著轉胺酶升高或其他症狀，也不能再重新開始服用Nevirapine。

如果病人出現疑似與Nevirapine有關的皮疹、需立即檢測轉胺酶。若病人有皮疹相關的轉胺酶升高，需永久停用Nevirapine（請參閱”警語和注意事項”）。Nevirapine的治療，必須由每天服用200 mg的14天導入期開始，這已顯示可降低皮疹的發生率。若病人出現嚴重皮疹、或皮疹伴有體質表現時，應停用Nevirapine。在每日投與200 mg的14天導入期間，若患者出現輕至中度皮疹，在皮疹消失前，不可提高Nevirapine的劑量。每天一次的導入劑量療程不要持續超過28 天，若超過則需考慮替代的療程（請參閱”劑量和投與”）。如果病人發生任何嚴重程度的皮疹，需更密切地監測。在皮疹發生後，若延遲停用Nevirapine，可能會造成更嚴重的反應。女性服用Nevirapine 發生皮疹的風險高於男性。
在一個臨床試驗中，併用prednisone(於Nevirapine投與的首14天給與每天40 mg)會增加Nevirapine治療首6週內皮疹發生率與嚴重度。因此，不建議使用prednisone來預防與Nevirapine有關的皮疹發生。

抗藥性
Nevirapine不能做為HIV的單一治療藥物或加入一個已失敗的療程做為主藥。與其他所有NNRTIs相同，當Nevirapine做為單一藥物治療時，會很快地出現病毒抗藥性。想選擇一個抗反轉錄病毒藥物與Nevirapine併用時，需考慮其可能的交叉抗藥性。當停止一個包含Nevirapine在內的抗反轉錄病毒藥物療程時，需把Nevirapine的長半衰期納入考慮；如果半衰期比Nevirapine短的抗反轉錄病毒藥物一起停藥，較低且單獨的Nevirapine血中濃度可能會持續一週或更久，而病毒抗藥性可能隨此而發展。

與其他產品併用
不建議Nevirapine和下列藥物併用：Efavirenz, Rifampicin, Ketoconazole, Ritonavir(併用低劑量的Ritonavir除外), Sequinavir, Fosamprenavir, Atazanavir。

Lamivudine、Zidovudine和Nevirapine
免疫重建症候群
免疫重建症候群曾被報告於合併抗反轉錄病毒藥物的治療中，包括Lamivudine、Zidovudine和Nevirapine。在初始合併抗反轉錄病毒藥物的治療中，病人的免疫系統反應可能會對進展緩慢或殘留的伺機性感染產生發炎反應，(如鳥型結核分支桿菌(*Mycobacterium avium*)、巨細胞病毒(CMV)、肺囊蟲肺炎(*Pneumocystis jirovecii*
pneumonia [PCP])或結核病(tuberculosis))，這可能需要進一步地評估和治療。
脂肪移位
病人在接受抗反轉錄病毒藥物治療時，體脂肪會產生移位與累積的狀況，可以觀察到包括：中央型肥胖、肩頸部脂肪腫大(水牛肩)、週邊消瘦、臉部消瘦、乳房腫大和”似庫欣外觀(cushingoid appearance)”。這些症狀的機轉和長期的結果目前都還未知，相關的因果關係也尚未建立。
腎功能不全
病人若腎功能不全，需調整Zidovudine、Lamivudine和Nevirapine的劑量。接受透析病人需額外給Nevirapine。因為本藥品是一個固定劑量的組合藥物，所以請不要處方給腎功能不全者。

肝功能不全
肝功能不全的病人不需要調整Lamivudine的量。但在失代償性肝臟疾病(decompensated liver disease)的患者，Lamivudine的安全性和療效尚未建立。
肝功能不全患者可能需要調整Zidovudine的使用劑量。
因尚未有輕度肝功能不全病人多次劑量的藥物動力學資料，所以還不清楚此族群病人是否需要調整劑量。然而，有中度肝功能不全及腹水的病人，可能會有Nevirapine積蓄於全身循環的風險，所以當Nevirapine給與中度肝功能不全的病人時，需特別小心注意。Nevirapine請不要給與重度肝功能不全的病人。在嚴重肝臟疾病的病人上，可以觀察到血中Nevirapine濃度升高和Nevirapine積蓄的狀況，所以Nevirapine禁用於重度肝功能不全(Child-Pugh class C)病人。
因為本藥品是一個固定劑量的組合藥物，所以請不要處方給肝功能不全患者。

懷孕
Lamivudine和Zidovudine懷孕分級為C級，而Nevirapine是B級，也沒有適當且有良好對照組的孕婦病人臨床試驗。本藥品只有當對胎兒的預期利益大於危險性時，才可以使用於懷孕婦女。

臨床試驗資料顯示，孕婦服用Zidovudine治療可降低胎兒的HIV-1垂直感染。動物生殖試驗顯示，對大鼠和兔子投與比人類每日建議劑量多50%以上的Lamivudine和Zidovudine劑量時(以AUC為參考)，在大鼠上觀察到胎兒體重降低，這是由於Zidovudine的胚胎毒性和致畸性及Lamivudine的胚胎致死作用增加所致。只有當對胎兒的預期利益大於危險性時，Lamivudine/Zidovudine才可以使用於懷孕婦女。

在懷孕大鼠和兔子執行的生殖試驗中，沒有觀察到有致畸胎性。對於母體和胎兒發育之無可觀察之作用(non-observable effect level)劑量所引起全身暴露量近乎相等於投與母體的毒性劑量 (約比人體臨床建議劑量高出50%)。

孕婦接受包含Nevirapine 在內的HIV合併治療，曾被報告過有嚴重肝病，甚至死亡案例。不論懷孕狀態如何，女性的CD4數目若>250 cells/mm³，除非利益大於風險，否則請不要開始服用本藥品。目前還不清楚是否孕婦也會增加風險，就如在非懷孕女性所觀察到的（請參閱”框內的警語”）。

哺乳
疾病控制和預防中心建議，感染HIV-1的母親不要哺乳嬰兒以避免產後傳染HIV。
Lamivudine、Zidovudine和Nevirapine都會分泌至人類乳汁中。因為可能會傳染HIV-1，以及嬰兒照護上可能的嚴重不良反應，必需告知母親，如果她正在服用本藥品，請不要哺乳。

兒童使用
本藥品不預期使用於兒童病人。

老年人使用
Lamivudine、Zidovudine和Nevirapine的臨床試驗都沒有納入足夠數量的65歲以上老年受試者，以確認老年受試者的反應是否不同於年輕受試者。一般而言，老年人的肝、腎或心臟功能降低的可能性較大，同時罹患疾病或服用其他藥物治療也多，所以年長病人的劑量選擇需特別小心。

不良反應
Zidovudine和Lamivudine
下列是不良反應
· 血液毒性，包括嗜中性白血球減少和貧血
（請參閱”框內的警語”和”警語和注意事項”）
· 有症狀肌病變
（請參閱”框內的警語”和”警語和注意事項”）
· 乳酸中毒和伴隨著脂肪肝的肝腫大
（請參閱”框內的警語”和”警語和注意事項”）
· 急性B型肝炎惡化
(請參閱”框內的警語”和”警語和注意事項”)
· 同時感染HIV-1和C型肝炎病人有肝代償機能減退
（請參閱”警語和注意事項”）
· 同時感染HIV-1/HCV且接受Ribavirin和Zidovudine治療之病人的貧血惡化（請參閱”警語和注意事項”）
· 胰臟炎（請參閱”警語和注意事項”）

因為臨床試驗是在廣泛多變的狀況下進行，在一個藥品臨床試驗所觀察到的不良反應率，無法直接與另一藥品臨床試驗的比率比較，也不能將觀察到的比率反射到實務上。

併用Lamivudine和Zidovudine，而以兩藥個別的配方投與
在4個隨機、有對照組的Lamivudine 300 mg/day + Zidovudine 600 mg/day試驗中，下列已選出所觀察到的臨床上和檢驗上的不良反應(表4和表5)

表4：在4個有對照組的Lamivudine 300 mg/day + Zidovudine 600 mg/day 試驗中，所觀察到的發生率≥5%的臨床不良反應

不良反應	Lamivudine 併用 Zidovudine(病人數:251
全身性	
頭痛	35%
不適和疲倦	27%
發燒或發冷	10%
消化道	
噁心	33%
腹瀉	18%
噁心和嘔吐	13%
厭食 和/或 食欲降低	10%
腹部疼痛	9%
腹部絞痛	6%
消化不良	5%
神經系統	
神經病變	12%
失眠和其他睡眠疾病	11%
暈眩	10%
抑鬱性疾病	9%
呼吸道	
鼻病徵和症狀	20%
咳嗽	18%
皮膚	
皮疹	9%
肌肉骨骼	
肌肉骨骼疼痛	12%
肌肉疼痛	8%
關節疼痛	5%

在2613位成年病人服用Lamivudine的有對照組之臨床試驗中，有9位被觀察到有胰臟炎(0.3%)（請參閱”警語和注意事項”）在治療期間觀察到的檢驗異常列於表5。

表5：在4個有對照組的Lamivudine 300 mg/day + Zidovudine 600 mg/day臨床試驗中，所觀察到的成人檢驗異常發生率*

檢驗(異常濃度)	Lamivudine 併用 Zidovudine% (病人數)
嗜中性白血球減少 (ANC<750/mm)	7.2% (237)
貧血 (Hgb <8.0 g/dL	2.9% (241)
血小板減少 (血小板<50,000/mm)	0.4% (240)
ALT (>5.0 x ULN)	3.7% (241)
AST (>5.0 x ULN)	1.7% (241)
膽紅素 (>2.5 x ULN)	0.8% (241)
澱粉酶 (>2.0 x ULN)	4.2% (72)

ULN = 正常值的上限
ANC = 絕對嗜中性白血球數
n = 被評估的病人數
*於基準線時有輕度檢驗異常的病人出現檢驗異常的發生率更高

臨床實務期間的觀察
除了從臨床試驗報告的不良反應外，下列的反應也已從核准Lamivudine、Zidovudine、和/或Lamivudine/Zidovudine後的使用狀況確認。因為這些是由未知數量的族群中所提的自願報告，所以無法估計其發生率。這些反應被選擇納入是由於合併考量其嚴重性、所報告的發生率、或可能是由Lamivudine、Zidovudine、和/或 Lamivudine/Zidovudine所引起。
全身性：身體脂肪移位/蓄積（請參閱”警語和注意事項”之脂肪移位）
心血管系統：心肌症
內分泌和代謝系統：男性女乳症、高血糖。
腸胃道系統：口腔黏膜色素沈著、口腔炎。
一般：血管炎、虛弱。
血液和淋巴系統：貧血(包括純粹紅血球再生不良和治療時嚴重貧血惡化)、淋巴結病變、脾腫大。
肝臟和胰臟：乳酸中毒和脂肪肝、胰臟炎、停藥後B型肝炎惡化（請參閱”警語和注意事項”）
過敏：過敏反應(包括全身過敏性反應)、蕁麻疹。
肌肉骨骼系統：肌肉無力、肌酸磷酸化酶(CPK)升高、橫紋肌溶解症。
神經系統：感覺異常、週邊神經病變、癱瘸。
呼吸系統：異常呼吸聲/喘鳴
皮膚：脫髮症、多形性紅斑、史帝芬強生症候群。
Nevirapine
成人臨床試驗
與Nevirapine有關最嚴重的臨床上不良反應是 肝炎/肝衰竭、史帝芬強生症候群、毒性表皮壞死溶解症和過敏反應。肝炎/肝衰竭可能單獨或伴隨過敏反應的病徵，包括嚴重皮疹或皮疹伴隨下列症狀：發燒、不適、疲倦、肌肉或關節疼痛、起水泡、嘴破、結膜炎、臉部水腫、嗜伊紅血球過多(eosinophilia)、粒細胞減少(granulocytopenia)、淋巴結病變或腎功能不良（請參閱”框內的警語”和”警語和注意事項”）。
肝臟反應
在一些有對照組的臨床試驗中，接受Nevirapine病人的不論嚴重程度的有症狀肝病發生率為4%(0%~11.0%)，而對照組則為1.2%。CD4數較高的女性(女性>250 cells/mm³；男性>400 cells/mm³)於這些不良事件有較高的風險（請參閱”警語和注意事項”）。

無症狀的轉胺酶升高(AST或ALT>5倍正常值上限)被觀察到的發生率，在接受Nevirapine的病人是5.8% (0% ~ 9.2%)，對照組為5.5%。同時又感染B或C型肝炎和/或初始接受Nevirapine治療轉胺酶升高之病人，會有較高的有症狀肝病(在開始Nevirapine 治療6 週或之後)和無症狀但AST 或ALT 升高的風險。

接受Nevirapine治療的病人比對照組的病人較常發生肝臟酵素異常(AST、ALT、GGT)(請見表6)。

皮膚反應
臨床上，Nevirapine最常見的毒性作用是皮疹，這可能會很嚴重或危及生命（請參閱”警語和注意事項”）。皮疹最常發生於開始治療的首6週，通常是輕至中度、斑丘疹狀紅斑性皮膚疹(maculopapular erythematous cutaneous eruptions)、有/無 搔癢、位於身軀、臉部或四肢。在有對照組的臨床試驗中(第1037、1038、1046和1090號試驗)，治療的首6週期間之第1和第2級皮疹的發生率，於接受Nevirapine治療的病人13.3%，相較於接受安慰劑病人則是5.8%；第3和第4級皮疹的發生率，於接受Nevirapine治療的病人是1.5%，相較於接受安慰劑病人則是0.1%；女性傾向於有較高的風險發生與Nevirapine有關的皮疹（請參閱”框內的警語”和”警語和注意事項”）。
因為臨床試驗是在廣泛多變的狀況下進行，在一個藥品臨床試驗所觀察到的不良反應率，無法直接與另一藥品臨床試驗的比率比較，也不能將觀察到的比率反映到實務上。

在有安慰劑對照組的試驗，接受Nevirapine 的病人中，出現發生率>2%的中至重度治療相關不良反應列於表6。

表6：在成人安慰劑對照組的試驗中，病人發生中至重度藥物相關反應的比率

	1090 號試驗[1]		1037、1038、1046 號試驗[2]	
	Nevirapine (病人數：1121)	安慰劑 (病人數：1128)	Nevirapine (病人數：253)	安慰劑 (病人數：203)
試驗週數 (中位數)	58	52	28	28
所有不良反應發生率	14.5%	11.1%	31.6%	13.3%
皮疹	5.1	1.8	6.7	1.5
噁心	0.5	1.1	8.7	3.9
粒細胞減少	1.8	2.8	0.4	0
頭痛	0.7	0.4	3.6	0.5
疲倦	0.2	0.3	4.7	3.9
腹瀉	0.2	0.8	2.0	0.5
腹部疼痛	0.1	0.4	2.0	0
肌痛	0.2	0	1.2	2.0

[1] 治療背景為：所有病人都有服用 3TC 且併用核苷酸反轉錄酶抑制劑(NRTIs)和蛋白酶抑制劑(PIs)；病人的 CD4 數值<200 cells/mm³。
[2] 治療背景為：ZDV 和 ZDV + ddI；一些病人服用 Nevirapine 做為單一藥物治療；病人的 CD4 數值≥200 cells/mm3。

檢驗值異常：與對照組相比，接受Nevirapine治療的病人較常觀測到肝臟酵素異常(AST、ALT)(表4)，常發生無症狀的GGT升高，但在其他肝功能檢驗沒有升高的情況下，這不是持續使用Nevirapine治療的禁忌。臨床試驗中，其他實驗室的檢驗異常(膽紅素、貧血、嗜中性白血球減少、血小板減少)的發生率，在Nevirapine和對
照組療程中相似(請見表7)。

表 7：成年病人檢驗異常的百分比

	1090 號試驗[1]		1037、1038、1046號試驗[2]	
實驗室檢驗異常	Nevirapine (病人數：1121)	安慰劑 (病人數：1128)	Nevirapine (病人數：253)	安慰劑 (病人數：203)
血液生化檢驗				
SGPT (ALT)>250 U/L	5.3	4.4	14.0	4.0
SGOT (AST)>250 U/L	3.7	2.5	7.6	1.5
膽紅素 >2.5mg/dL	1.7	2.2	1.7	1.5
血液學檢驗				
血紅素<8.0g/dL	3.2	4.1	0	0
血小板<50,000/mm³	1.3	1.0	0.4	1.5
嗜中性白血球<750/mm³	13.3	13.5	3.6	1.0

[1] 治療背景為：所有病人都有服用 3TC 且併用核苷酸反轉錄酶抑制劑(NRTIs)和蛋白酶抑制劑(PIs)；病人的 CD4 數值<200 cells/mm³。
[2] 治療背景為：ZDV 和 ZDV + ddI；一些病人服用 Nevirapine 做為單一藥物治療；病人的 CD4 數值≥200 cells/mm³。

臨床實務上的觀察：
除了臨床試驗期間所確認的不良反應之外，下列使用Nevirapine的不良反應也已被報告。但因為這些是由未確認數量的族群中所提的自願報告，所以無法估計其發生率或建立與藥物暴露相關的因果關係。
全身性：發燒、嗜睡、停藥（請參閱”藥物交互作用”）、身體脂肪移位/蓄積（請參閱”警語和注意事項”）
腸胃道：嘔吐
肝和膽汁：黃膽、猛暴性及膽汁阻塞性肝炎、肝壞死、肝衰竭。
血液學：貧血、嗜伊紅性血球過多、嗜中性白血球減少。
肌肉骨骼：關節痛、與皮膚 和/或 肝反應有關的橫紋肌溶解症。
神經：感覺異常
皮膚和附屬器官：過敏反應：包括全身過敏、血管性水腫、水泡性藥物疹(bullous eruptions)、潰瘍性口炎和蕁麻疹都曾被報告過。此外，使用Nevirapine也曾被報告過下列症狀：過敏症候群和與皮疹有關的過敏反應且伴隨著體質表現如：發燒、起水泡、嘴破、結膜炎、臉部水腫、肌肉或關節疼痛、不適、疲倦或顯著地肝臟異常（請參閱”警語和注意事項”）合併一個或多個下列症狀：肝炎、嗜伊紅血球過多(eosinophilia)、粒細胞減少(granulocytopenia)、淋巴結病變 和/或 腎功能不良。

在上市後的監視顯示，雖然無法排除貧血是由其他併用藥物造成，但兒童最常見到貧血的發生。

藥物過量
本藥品沒有已知的解毒劑。
Lamivudine
曾報告過一位成年人服用6公克Lamivudine的案例，並沒有看到有臨床上的病徵，血液檢查也維持正常。而因為4小時的血液透析、連續性可攜式腹膜透析、和自動腹膜透析也只排除微量的Lamivudine，所以目前未知持續血液透析對Lamivudine過量是否有臨床上的效益。

Zidovudine
兒童和成年病人都曾有服用Zidovudine急性過量的報告，其暴露量高達50 g；唯一一致的表徵是噁心和嘔吐；其他症狀則包括頭痛、暈眩、困倦、嗜睡、混亂、和一例僵直性陣攣發作；血液學上的改變很短暫；所有病人都恢復了，血液透析和腹膜透析對於Zidovudine的排除沒有顯著影響，但會促進其主要代謝物(3'- azido-3'- deoxy- 5' -O-ß-D glucopyranuronosythymidine (GZDV))的排除。

Nevirapine
目前尚未有Nevirapine過量的解毒劑。曾有報告過每天服用Nevirapine 800-1800 mg超過15天產生過量的案例報告，病人會有水腫、結節性紅斑、疲倦、發燒、頭痛、失眠、噁心、肺部浸潤、皮疹、眩暈、嘔吐和體重減輕。停藥後所有症狀也都隨之消失。

有關保存的特殊注意事項
請勿保存於 30°C 以上。請保存於原本包裝中。避免光線直射。

包裝：
4-1000 粒塑膠瓶裝。

版本日期: 2015/04
製造廠: Mylan Laboratories Limited
廠址: F/4 & F/12. Malegaon MIDC, Sinnar, Nashik- 422 113, Maharashtra, INDIA
藥商: 台灣邁蘭有限公司
地址: 台北市內湖區民權東路六段 160 號 8 樓之 3
電話: 02-66031688
傳真: 02-27910928

Mylan
Seeing is believing

Mylan Taiwan Ltd.
8F-3, No. 160, Sec. 6,
Min Chuan E. Rd. Taipei, Taiwan
Phone 02 6603 1688
F a x 02 2791 0928
W e b www.mylan.com